Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. *A. Werthemann*)
Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. *S. Scheidegger*

Infantile Herzhypertrophie

Beitrag zur Frage der Glykogenspeicherungskrankheit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von
JÜRG SCHNEIDER
von Basel

1946
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Aus dem Pathologisch-Anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. *A. Werthemann*)
Arbeit unter Leitung von P.-D. Dr. *S. Scheidegger*

Infantile Herzhypertrophie

Beitrag zur Frage der Glykogenspeicherungskrankheit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität Basel

Vorgelegt von
JÜRG SCHNEIDER
von Basel

1946
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. *A. Werthemann*
Tag der Promotion: 28. September 1945

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Erscheint in den «Helvetica Paediatrica Acta»
Vol. 1, 1946, Fasc. 5

Im Jahre 1929 hat *v. Gierke* auf ein neues Krankheitsbild, die Hepato-Nephromegalia glycogenica hingewiesen. Seither sind mehr als 50 einschlägige Beobachtungen über dieses Leiden mitgeteilt worden. Es hat sich bald gezeigt, daß mit diesem von *v. Gierke* geprägten Begriff das Wesen einer solchen Glykogenstoffwechselstörung nicht völlig erfaßt werden kann. In der ersten Beobachtung, die *v. Gierke* mitgeteilt hat, konnte er eine starke Vergrößerung der Leber und der Nieren feststellen bei vermehrter Glykogenanreicherung in diese Organzellen.

Durch spätere Mitteilungen wurde es wahrscheinlich gemacht, daß diesem Leiden eine umfassende Störung des Glykogenstoffwechsels zugrunde liegen muß; nicht nur Leber und Niere, auch Myokard, Zunge, Skelettmuskulatur, Pankreas, Nebennieren, Magendarmkanal und Gehirn können befallen sein.

1932 fand *Putschar* bei der pathologischen Untersuchung einer starken Herzhypertrophie eines 13 Wochen alten Kindes eine enorme Glykogenspeicherung im Myokard, während die übrigen Organe, vor allem die Leber, nur geringe Veränderungen zeigten. Ein Vitium cordis congenitum im eigentlichen Sinne lag dabei nicht vor. Dadurch wurde es wahrscheinlich gemacht, daß neben einem hepato-renalen auch ein kardialer Typus der Glykogenspeicherung vorkommen kann. Die Beobachtungen, welche speziell diese letztere Form der Glykogenthesaurismose betreffen, vermerkten Glykogenanreicherungen auch in anderen Organen, so in Leber, Lunge, Pankreas, Skelettmuskulatur, Nebennieren, Nieren und Gehirn. Die auffallende Vergrößerung der Zunge, die manchmal neben der Herzhypertrophie nachweisbar ist infolge Glykogenablagerung in der Zungenmuskulatur, bedingt ein myxödemartiges Krankheitsbild. Es scheint sich dabei um eine besondere Unterform des kardialen Typus zu handeln.

Bei der fetalen Erythroblastose und dem Hydrops congenitus, der mit einer Hyperplasie des Inselorganes im Pankreas und einer Vergrößerung der Nebennieren einhergehen kann, wurde auf eine Beziehung zu einem gestörten Glykogenstoffwechsel schon hingewiesen.

In einer eigenen Beobachtung ließ sich bei einem anscheinend gesunden,

plötzlich verstorbenen Kinde eine starke Herzhypertrophie nachweisen bei auffallender Anreicherung von Glykogen im Myokard. Bemerkenswert ist dabei der Befund einer Glykogenanreicherung im Zentralnervensystem bei eigenartigen Umänderungen an den neuralen Zellen.

Eigene Beobachtung

St. K. 9 Monate alter Knabe.

Anamnese: Geburt normal. Keine Herzerkrankung, insbesondere keine Herzvergrößerung feststellbar. Wegen einer rechtsseitigen Inguinalhernie wurde das Kind im Alter von 3 Monaten operiert. Zu dieser Zeit war keine Herzveränderung festzustellen.

Am Tage vor dem Ableben wird das Kind apathisch und verweigert die Nahrung. Diarrhöe mit Entleerung grünlich verfärbter Massen. Spitaleinweisung wegen Pneumonieverdacht.

Bei der Aufnahme (Kantonale Krankenanstalt Liestal, Dr. *Berger*) war folgender Befund zu erheben:

Status: Aussehen blaß. Leicht pastöser Habitus, Atmung regelmäßig, mühsam. Pupillen gleich, reagieren auf Licht. Zunge trocken, Schleimhäute blaß. Somnolenz. Das Kind macht einen schwer kranken Eindruck.

Herz: Frequenz 120, Töne laut, rein, keine Geräusche. Lungen: Pueriles Atemgeräusch. Leber: Stark vergrößert, derb, erreicht fast Nabelhöhe. Milz: Nicht palpabel. Abdomen: Weich. Extremitätenmuskulatur: Hypotonisch.

Am folgenden Tag rasch eintretende Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Geringer Urinabgang. Später Erbrechen von blutigen, schwarzen, fetzigen Massen. Exitus letalis ca. 24 Stunden nach Auftreten der ersten Krankheitssymptome.

Autopsie (27 Stunden nach Todeseintritt vorgenommen. Obduzent: *Scheidegger*. SN. 126/45. Sektionsprotokoll auszugsweise):

Leiche eines pastös gebauten, männlichen Kindes. Stark ausgebildete Totenstarre. Penis kurz, Phimose. Hoden rechts im Leistenkanal, links im Skrotum. Skelettmuskulatur wenig durchblutet.

Leber 2 Querfinger tiefer als Rippenbogen. Milz 1 Querfinger höher als Rippenbogen, mittelgroß, graurot. Zunge groß, Grund bräunlichgelb belegt. Schilddrüse klein, dunkel graurot. Hoden ungewöhnlich klein.

Leber: Gewebe fest. Schnittfläche eigenartig hell, blaßgelb, glaserkittartig. Läppchenbau gut erkennbar. Blutgehalt sehr gering. Gewebe etwas trocken.

Nieren: Mittelgroß, feucht. Mark blutreich.

Magen: weit, Schleimhaut stark durchblutet. Pankreas: groß, hyperämisch.

Lungen: Sinken nicht zurück, Rand gebläht. Schnittfläche fleckig, Lungengewebe teilweise stärker bluthaltig und safthaltig.

Der Herzbeutel ist ziemlich fetthaltig und weit.

Herz: Ungewöhnlich groß, schlaff. Rechtes und linkes Herz: Endokard überall etwas sehnig verdickt, wenig durchscheinend. Vorhofendokard weißlich. Myokard fleckig, teilweise etwas speckig. In der linken Kammerwand einzelne feine, streifige, hellere Einlagerungen. Kranzgefäße zart. (Herzgewicht 190 g, Normalgewicht 38,8 g.)

Gehirn: Schwer, feucht, quellend. Grenze Mark/Rinde deutlich. Stammganglienkerne blaß. Brücke und verlängertes Mark sehr feucht, blutarm. Cortex im Großhirn überall leicht rötlich gefärbt.

Histologische Untersuchung: Myokard: Unregelmäßiger Aufbau, Fasern unterschiedlich breit, zum Teil ohne Querstreifung, Verbreiterung der Fibrillen. Feintropfige Verfettung. Fragmentation. Vereinzelte Blutungen und stärkere ödematöse Durchtränkung im Zwischengewebe. Kernumänderungen mit einzelnen Pyknosen.

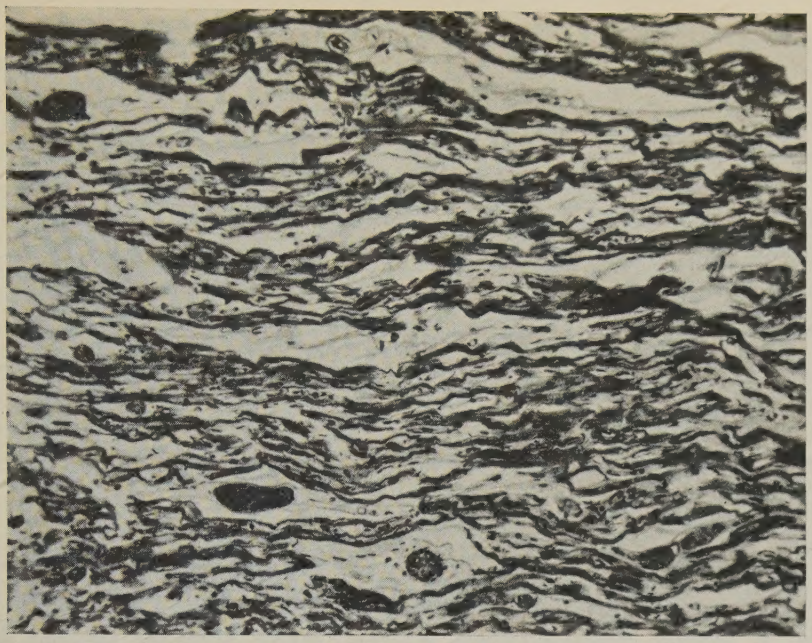

Abb. 1. Infantile Herzhypertrophie. Myokard mit starker Verquellung und Faserdegeneration. Vergr. 1:130.

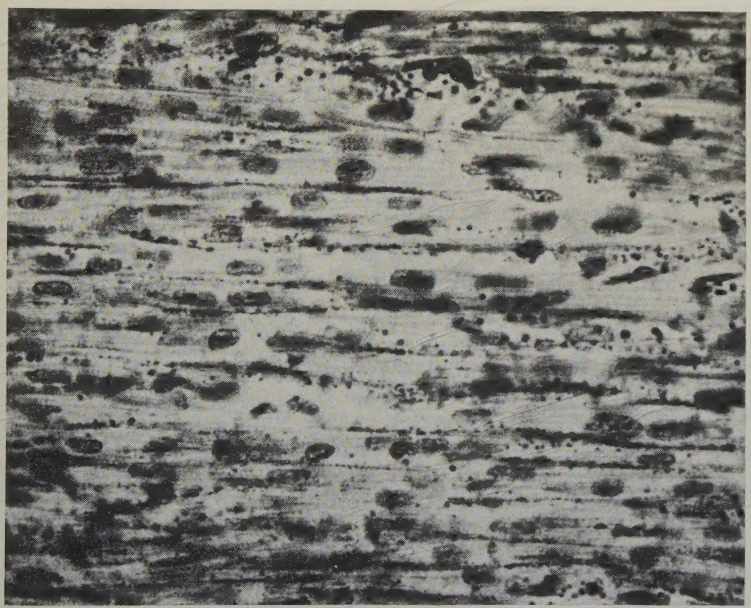

Abb. 2. Infantile Herzhypertrophie. Myokard bei Glykogendarstellung. Ungleichmäßige Verteilung des Glykogens, z. T. erscheinen die Fasern frei von Einlagerungen mit noch erkennbarer Querstreifung. Vergr. 1:430.

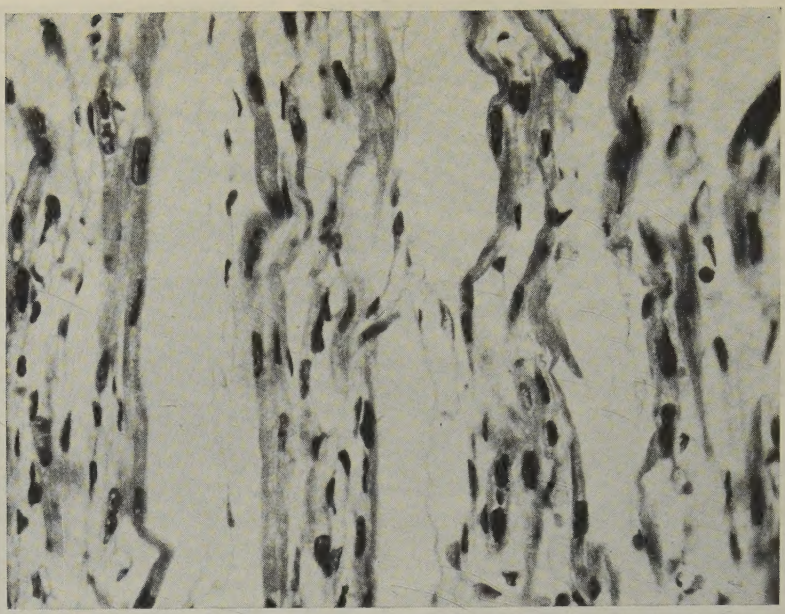

Abb. 3. Infantile Herzhypertrophie. Myokard. Starke ödematöse Quellung des Gewebes mit Atrophie und Degeneration von Muskelfasern. Vergr. 1:540.

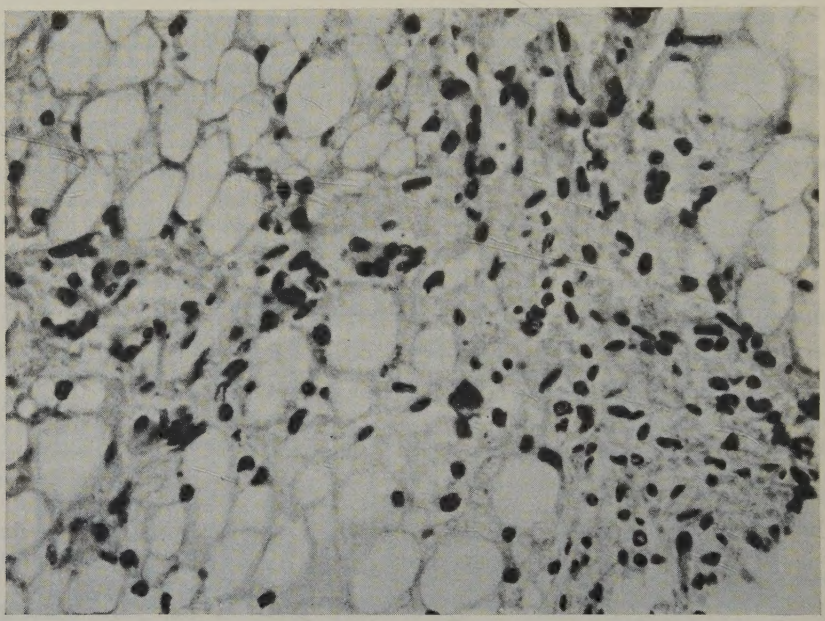

Abb. 4. Infantile Herzhypertrophie. Leber. Starke Verfettung mit Bindegewebsproliferationen im Bereich der Glissonschen Kapsel. Vergr. 1:450.

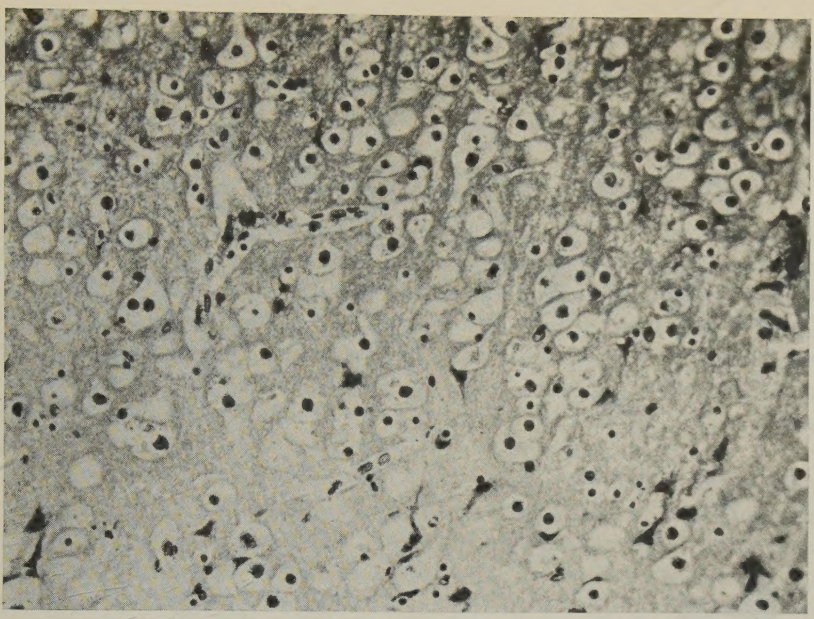

Abb. 5. Infantile Herzhypertrophie. Großhirnrinde. Glykogenablagerungen in Ganglienzellen und Gefäßwandzellen. Vergr. 1:250.

Glykogendarstellung: Deutliche Einlagerung in feintropfiger Form in Fasern und Kernen. Speicherung fleckig, nicht gleichmäßig. Einlagerungen, vor allem unter Endokard und Perikard intensiver (Abb. 1, 2 und 3).

Zunge: Vereinzelte Fasern verbreitert mit undeutlicher Struktur. Fasern oft blaß, stellenweise vakuolär. An wenigen Stellen leichte Vermehrung an Rundzellen.

Leber: Starke, grobtropfige, diffuse Verfettung. Glissonsche Kapsel leicht verbreitert mit Vermehrung an Bindegewebsfasern. Die Disséschen Spalten sind weit. Einzelne Leberzellen, vor allem Leberkerne zeigen feine Glykogeneinlagerungen (Abb. 4).

Niere: Epithelien: Protoplasma tropfig entmischt und fein verfettet. In einzelnen Kanälchen amorphe Massen. In den Zellen der Nierenbeckenschleimhaut wenig Glykogen. Glomerula zart, im Bereich der Schlingen und in Bowmannscher Kapsel selten feine Glykogentropfen. In einzelnen Kanälchen Glykogeneinlagerungen.

Pankreas: Langerhanssche Inseln zahlreich mit großen Epithelzellen. Einzelne der Inselzellen zeigen dunkles Protoplasma. Vereinzelt auffallend große Inseln. Zahl der Inseln verglichen mit Normalfall deutlich vermehrt. Exkretorisches Drüsengewebe gleichmäßig gebaut, wenig glykogenhaltig.

Darm: Submuköse Schicht hyalinisiert, kernarm. Lymphatisches Gewebe gering ausgebildet. Glykogen in den Zellen der Nervengeflechte zwischen den Muskelschichten teilweise reichlich. Nervenfasern frei von Glykogen.

Lymphknoten: Auflockerung, vermehrte Hyperämie. Sinus weit. Endothel vermehrt desquamiert, mit Phagozytose.

Nebenniere: Breite Rinde und zellreiches Mark. Glykogen fleckweise in Endothel- und Markzellen.

Abb. 6. Infantile Herzhypertrophie. Großhirnrinde. Verschiedene Ganglien- und Gliazellen aus verschiedenen Rindengebieten. Amöboide Umänderung der Glia. Ganglienzellen mit Vakuolenbildungen und Zelleinschlüssen. Glykogenspeicherung in verschiedenen Zellen. Zeichnung.

Hoden: Unentwickelt. Auffallend enge Kanälchen, niedriges Epithel.

Schilddrüse: Mittel- und kleinfollikulär, eosinophiles Kolloid. Zwischengewebe leicht verbreitert.

Gehirn: Vor allem in Cortex Umwandlung der Glia- und Ganglienzellen. In fast sämtlichen Ganglien- und Gliazellen Glykogenablagerungen. Einzelne Ganglienzellen fallen auf durch ihre Größe und Formumwandlung. Neurit und Dendriten breit, unregelmäßig aufgetrieben, enthalten überall Glykogen in gröberen und feineren Körnern. Neben Vakuolenbildungen im Zelleib sind auch kugelige, leicht azidophile Zelleinschlüsse erkennbar. Gliazellen teilweise amöboid umgeändert. Die Ganglienzellen zeigen Umwandlungen der Form die vergleichbar sind den Zellbildern bei bestimmten Idiotieformen (Abb. 5 und 6).

Diagnose: Infantile Herzhypertrophie bei Glykogenspeicherung, leichter Verfettung und streifiger Degeneration des Myocardes. Endokardfibrose des rechten und linken Ventrikels. Terminale Erschlaffung des ganzen Herzens. *Kardialer Typus der Gly-*

kogenspeicherungskrankheit. Glykogenspeicherung und Oedem des Gehirns mit Umänderungen der Ganglien- und Gliazellen. Diffuse Verfettung und Oligämie der leicht hyperplastischen Leber. Leichte Hyperplasie der Nieren bei passiver Hyperämie. Schleimige Gastritis. Ekchymosen der Magenmucosa. Oligämie der äußeren Haut. Pastöser Habitus.

Formen der Glykogenspeicherungskrankheiten

In seiner großen, zusammenfassenden Arbeit über die Glykogenspeicherungskrankheit hat *Siegmund* die damals bekannten Beobachtungen über dieses Leiden nach morphologischen und physiologisch-chemischen Gesichtspunkten einzuteilen versucht. Danach finden sich in einer ersten Gruppe – in Übereinstimmung mit der Angabe von *v. Gierke* – die Beobachtungen von *Günther*, *Faber* und *Siegmund*, die einhergehen mit Hyperplasie und starker Glykogenanreicherung des Lebergewebes, einer analogen Erkrankung der Nieren und einer Hypoplasie der Nebennieren.

Eine zweite Gruppe zeichnet sich dadurch aus, daß die Glykogenablagerung eine Lebervergrößerung bedingt, die zu einer Zirrhose führt, einer sogenannten «Speicherungszirrhose». Das Glykogen findet sich in diesen von *Siegmund*, *Kimmelstiel* und *Scheidegger* beschriebenen Beobachtungen auch in Herz- und Skelettmuskulatur vermehrt. Die Nierenveränderungen sind dabei nicht jedesmal sehr auffallend.

Eine dritte Gruppe ist dadurch gekennzeichnet, daß hier das Herz eine enorme, durch die Glykogeneinlagerung bedingte Hypertrophie aufweist. Die Veränderungen des Leberparenchyms sind unbedeutend, wie *Putschar*, *Pompe*, *Antopol*, *Humphreys* und *Kato* gezeigt haben.

Eine Herzvergrößerung geringeren Ausmaßes findet sich auch in einer vierten Gruppe, die einhergeht mit starker Glykogenablagerung in Zunge, Skelettmuskulatur und glatter Muskulatur. Diese Form wurde durch die Beobachtungen von *Hertz-Jeckeln* und *Wolff* bekannt.

Siegmund erwähnt noch die Beobachtungen von *Liebegott*, bei denen neben Erythroblastose und Hydrops congenitus eine enorme Hyperplasie der Pankreasinseln sowie Glykogenablagerungen größeren Ausmaßes in Herz- und Skelettmuskulatur, in der Leber und in den Nieren zu finden waren. Er macht es wahrscheinlich, daß auch da eine primäre Störung im Glykogenstoffwechsel vorliege.

Steht die Herzhypertrophie im Vordergrund des Krankheitsbildes, so ist verständlich, daß klinisch zunächst eine «kongenitale Herzmißbildung» angenommen wird. *Bredt* hat in seiner Arbeit über die Mißbildungen des menschlichen Herzens die sogenannte «idiopathische kongenitale Herzhypertrophie» nicht erwähnt. Eine makroskopisch erkennbare Fehlbildung in Form einer Entwicklungshemmung oder -störung liegt bei solchen Beobachtungen auch nicht vor. Die Feststellung, daß die Kinder unmittelbar nach der Geburt keine Herzvergrößerung zeigen, weist darauf hin, daß es sich um ein Leiden handeln muß, das nicht angeboren sein kann, sondern sich

in den ersten Lebenswochen oder -monaten ausbildet. Deshalb besteht keine Berechtigung, von einer kongenitalen Bildung zu sprechen. Man bezeichnet diese Herzerkrankung vorteilhafter als infantil. Die Kranken, die *Gardener-Simpson* sowie *Antopol* untersuchen konnten, waren Knaben im 11. und im 15. Lebensjahr.

Um die bis jetzt bekannt gewordenen 14 Beobachtungen, die den kardialen Typus der Glykogenspeicherungskrankheit betreffen, besser übersehen zu können, sollen unterschieden werden:

1. Beobachtungen mit Glykogenanreicherung des Myokardes ohne Glykogenbefund in anderen Organen. Die Existenz dieser Form scheint mir fraglich, da in den Beobachtungen, welche diesen Typus betreffen, keine brauchbaren histologischen Untersuchungsergebnisse vorliegen.
2. Beobachtungen mit Glykogenanreicherung des Myokardes und mit Glykogenbefund in anderen Organen, ausgenommen im Gehirn.
3. Beobachtungen mit Glykogenanreicherung des Mykoardes und mit Glykogenbefund in anderen Organen, einschließlich dem Gehirn.

Eine reine Hypertrophie des Herzens ohne nachweisbaren Glykogenbefund in den übrigen Organen findet sich einzig in den Beobachtungen von *Gardener-Simpson* bei einem 11jähr. Knaben und einem 3 Monate alten Säugling. Dabei muß festgestellt werden, daß im zweiten dieser Fälle wegen Formolfixierung keine Glykogendarstellung möglich war. Die Vermutung einer Glykogenspeicherung im Myokard wurde einzig aus Faserveränderungen im Hämalaun-Eosinpräparat geäußert.

Zusammenstellung der Beobachtungen des kardialen Typus der Glykogenspeicherungskrankheit

Gardener und *Simpson:* Beobachtung 1: 11 Jahre alter Knabe. Plötzlicher Tod aus voller Gesundheit. Herz 384 g (140 g), reichlich Glykogen. Leber etwas vergrößert. Nieren glykogenfrei.

Beobachtung 2: 3 Monate altes, gut entwickeltes Kind. Tod plötzlich nach kurzer Periode rascher Atmung. Sektion: Lungenödem geringen Grades. Herz 54 g (23 g). Vakuolen in den Muskelfasern. Übrige Organe ohne Befund, kein Glykogennachweis.

Putschar: 13 Wochen altes Mädchen. Tod unter pneumonischen Erscheinungen. Sektion: Herz 110 g (21 g), reichlicher Glykogengehalt. Leber 240 g (137 g), schaumig vakuoliges Protoplasma der Leberzellen. Nieren 50 g (25 g), vergrößert, Glykogen vorhanden. Schmale Nebennieren.

Pompe: 7 Monate altes Mädchen. Tod unter Zyanose und Dyspnoe. Sektion: Großes Herz 190 g (36 g). Übrige Organe nicht vergrößert. Histologisch Glykogen in Herz, Leber, Milz, Nebennieren, Nierenmark, Thyreoidea und quergestreifter Muskulatur. Keine Gehirnuntersuchung.

Antopol, Heilbrunn, Tuchman: 4 Monate alter Knabe, Tod wegen Pneumonie. Sektion: Stark vergrößertes Herz, 85 g (27 g). Leber geringgradig vergrößert. Histologisch Glykogen in Herz, Leber und Nieren.

Humphreys und *Kato:* Beobachtung 1: 4 Monate alter Knabe. Klinisch: Kongenitale Herzmißbildung. Herz 140 g (26 g). Leber 260 g (180 g). Glykogen in Herz, Leber, Nieren, Gefäßwandzellen und Muskulatur.

Beobachtung 2: 8 Monate altes Mädchen. Herz 260 g (40 g). Leber groß. In der Muskulatur Glykogen.

Beobachtung 3: 4 Monate altes Mädchen. Herz 90 g (21 g). Glykogen reichlich im Myokard. Leber und Nieren nicht vergrößert. Muskulatur vakuolär.

Beobachtung 4: 5½ Monate altes Mädchen. Herz 128 g (21 g). Leber 290 g (139 g). Allgemein nur dürftige histologische Untersuchungen.

Wolff, K.: 5 Monate altes Mädchen. Tod wegen Bronchopneumonie. Sektion: Stark vergrößertes Herz mit 33,2% Glykogen. Leberglykogen normal. In Nieren, Zunge und Skelettmuskulatur Glykogen. Atrophie der Nebennieren.

Antopol, Boas, Lewison, Tuchman: 15 Jahre alter Knabe. Tod an Herzinsuffizienz. Sektion: Herz groß, 650 g (247 g). Leber 1850 g (1270 g), wenig Glykogen, starke Verfettung. Zunge, quergestreifte und glatte Muskulatur weisen Glykogenanreicherung auf.

Wenig: 10 Minuten altes Mädchen einer Diabetika. Sektion: Herz 35 g (21 g). Leber vergrößert, 250 g (139 g). Nieren ohne Befund. Nebennieren 11 g (5 g). Pankreas vergrößert mit riesigen Inseln. Glykogen in Herz, Leber und Zunge.

Nur in den Beobachtungen von *Hertz-Jeckeln* und *Kimmelstiel* wird außerdem auch auf die Veränderungen im Zentralnervensystem hingewiesen. Obwohl die Beobachtung *Kimmelstiels* gleichsam zwischen hepatorenalem und kardialem Typus steht und als Zwischenform aufgefaßt werden muß, wird sie hier trotzdem angeführt.

Kimmelstiel: 4 Monate alter Knabe, Tod an Pharyngitis. Sektion: Herz 50 g (26 g). Große Mengen Glykogen. Leber 1600 g (150 g) mit enormer Glykogenanreicherung. Glykogen auch in Nieren, Zunge und Skelettmuskulatur. Pankreasinseln aufgelockert; Nebennieren atrophisch. Gehirn: Reichlich Glykogen in Gliazellen und perivaskulär im Mark. In den Stammganglien Glykogen auch in den Ganglienzellen.

Hertz und *Jeckeln:* 5 Wochen altes Mädchen. Bild des Myxödems. Tod an Erysipel. Sektion: Herz 45 g (21 g). Leber normal groß mit fetalen Blutbildungsherden. Nieren und Pankreas geringe, Zunge und Skelettmuskulatur große Mengen von Glykogen. Thyreoidea 1 g (1 g). Eindickung des eosinophilen Kolloides (Unterfunktion). Gehirn: Vereinzelte Ganglienzellen enthalten Glykogentropfen.

Am meisten fällt bei den hier angeführten Beobachtungen die enorme Herzhypertrophie auf, an welcher ein Teil der Kinder im Verlaufe der ersten Lebensmonate unter den Erscheinungen einer Herzinsuffizienz zugrunde gehen kann. Ein anderer Teil der Kinder erliegt bei dieser Krankheit einem interkurrenten Leiden.

Es sei hier festgestellt, daß nicht jede bei einem Kinde auftretende Herzvergrößerung, die nicht durch Klappenfehler bedingt ist, mit einer Störung im Glykogenstoffwechsel zusammenhängen muß.

McMahon hat zu zeigen versucht, daß bei der im Kindesalter auftretenden Herzhypertrophie verschiedene Prozesse die Herzvergrößerung auslösen können. Einmal gibt es Herzvergrößerungen, die zurückgehen auf eine *echte Hypertrophie* der Fasern, dann solche, die eine *Zunahme des Interstitiums* aufweisen, und schließlich solche, die auf einer «*Pseudohypertrophie*» der Fasern beruhen infolge starker Glykogenablagerungen. Die hier besprochenen Hypertrophieformen gehören alle der dritten Gruppe an.

Es ist wichtig, die Möglichkeit einer Glykogenspeicherungskrankheit in Erwägung zu ziehen und das Organmaterial in geeignete Fixierungsflüssigkeiten einzulegen, damit eine Glykogendarstellung überhaupt möglich wird. Nur in wenigen Mitteilungen liegen einwandfreie histologische Untersuchungsergebnisse vor. Meistens konnte nur nachträglich aus den mikroskopischen Schnittpräparaten die Vermutung einer Glykogeneinlagerung geäußert werden durch die Faserumänderungen und Vakuolenbildungen. Einwandfreie Angaben über das Vorkommen des Glykogens in den verschiedenen Organen sind selten.

Besprechung der Beobachtungen der im Kindesalter durch Glykogeneinlagerungen bedingten Hypertrophien

Die Leber zeigt nur in der Beobachtung von *Kimmelstiel* diejenigen Veränderungen in ausgesprochenem Maße, die man bei der hepato-renalen Form sonst antrifft. In den übrigen Angaben wird in etwas mehr als der Hälfte der Fälle eine deutliche Vergrößerung der Leber verzeichnet, bedingt durch eine starke Verfettung. Die Nieren sind in der Regel normal groß oder nur geringgradig vergrößert und zeigen nur vereinzelt Glykogenspeicherungen. Nebennierenveränderungen werden nur in einem Drittel des Fälle erwähnt, wobei 4mal eine Atrophie oder Degeneration von Rinde und Mark verzeichnet ist, während in der eigenen Beobachtung eine Veränderung der Nebennieren nicht festgestellt werden konnte. Leider liegen nur wenige Bemerkungen vor über histologische Umänderungen des Inselapparates des Pankreas; so weist *Kimmelstiel* auf eine Auflockerung und Vermehrung der Langerhansschen Inseln hin. Die Mitteilung von *Wenig* gehört nicht in den Rahmen dieser Untersuchungsgruppe, obwohl sie in diesem Zusammenhang angeführt wird. Es hat sich dabei um das Kind einer diabetischen Mutter gehandelt, das kurz nach der Geburt gestorben ist.

Was die Beteiligung des Gehirns und des peripherischen Nervensystems bei der Glykogenspeicherung anbetrifft, so liegen einzig in den Arbeiten von *Hertz-Jeckeln* und bei *Kimmelstiel* Angaben über Veränderungen der Ganglien- und Gliazellen oder des Marklagers und der Adventitiazellen der Gefäße im Gehirn vor.

Bei der enormen Vergrößerung und der starken Glykogenspeicherung der Leber schien es verständlich, daß die ersten Beobachter die Ursache der Erkrankung auf eine primäre Leberveränderung zurückführten. Nachdem die Beobachtungen des kardialen Typus bekannt wurden mit Herzhypertrophie bei nur unbedeutenden Veränderungen der Leber, wurden von den verschiedenen Autoren Störungen in der Funktion des Pankreas, der Nebennieren, der Thyreoidea und der Hypophyse als für das Krankheitsgeschehen verantwortlich angesehen. Die pathologisch-anatomischen Befunde an den verschiedenen inkretorischen Drüsen sprechen jedoch gegen eine primäre Erkrankung dieses Systems oder einer einzelnen Drüse.

Wenn man bei sämtlichen, autoptisch sichergestellten Beobachtungen von Glykogenspeicherungskrankheit nach Glykogenbefunden im Zentralnervensystem forscht, findet man nur spärliche, sich oft widersprechende Angaben. Endgültiges läßt sich darüber schon deshalb nicht aussagen, weil die Untersuchung des Gehirns in vielen Arbeiten nicht ausgeführt wurde. Immerhin sei vermerkt, daß *v. Gierke* in seiner Beobachtung der hepato-renalen Form der Glykogenspeicherung bei einem $14\frac{1}{2}$jähr. Mädchen keine Veränderung im Gehirn finden konnte. In der Untersuchung von *Scheidegger* fand sich bei dem gleichen Typus Glykogen in neuralen Zellen, im Plexus chorioideus und im Ependym. *Siegmund* faßte die bei Bestscher Karminfärbung aufgetretenen kleinen Körnchen in der weißen Substanz, die um die Gefäße herum lagen, als Kunstprodukte auf; er fand in den Ganglienzellen kein Glykogen. *Günther* konnte in dem nur formolfixierten Rückenmark bei einem 11 Monate alten Kinde in den Ganglienzellen der Vorderhörner eigentümliche, rundliche Lücken feststellen, gleichfalls auch in den Ganglienzellen des autonomen Nervensystems und nimmt an, daß es sich hier um Glykogen gehandelt habe.

Eine Reihe klinischer und experimenteller Feststellungen werden angeführt, um die zentrale Stellung des Gehirns bei der Glykogenspeicherungskrankheit zu beweisen. So soll zum Beispiel nach Poliomyelitis öfters eine Vermehrung des Leberglykogens auftreten. Untersuchungen von *Pollack*, der die peripherischen Endigungen des Sympathikus durch Ergotamin lähmte und durch Atropin eine Einwirkung auf das parasympathische System hervorrief, ergaben ein Ausbleiben des alimentären Blutzuckeranstieges und eine Anreicherung von Glykogen in der Leber. So schreibt *Siegmund* in seinem Referat über diese Speicherungkrankheit: «Die dissimilatorischen Funktionen des sympathiko-adrenalen Systems scheinen gegenüber den assimilatorischen des Insulin-Vagussystems in den Hintergrund gedrängt zu sein.»

Auf eine zentrale Störung weisen auch die Untersuchungen von *Loeschke* hin. Auf seine Veranlassung wurde der 24-Stunden-Harn eines $9^3/_4$ Jahre alten Knaben mit typischer Glykogenspeicherungskrankheit mittels der Abderhaldenschen Reaktion untersucht. Alle Organe mit innerer Sekretion zeigten keinen Abbau mit Ausnahme eines geringen Abbaus in bezug auf das Hodengewebe. Die Großhirnrinde wurde dagegen schwach, das Rückenmark und das Zwischenhirn deutlich abgebaut.

Es seien der Vollständigkeit halber noch einige unbestimmte und nicht völlig gesicherte Angaben aufgezeichnet, die als Beweis für die zentrale Steuerung des Glykogenstoffwechsels angeführt werden.

Tokuya und *Takeo* geben an, daß der Glykogengehalt der Leber und der Vorhöfe des Herzens im Anschluß an eine Gehirnreizung ansteige. Eine spezifische Stelle für den Glykogenstoffwechsel konnten diese beiden Autoren indessen nicht auffinden. Aus den Arbeiten von *Vesselkina* ist zu entnehmen, daß nach Entnervung eines Muskels Glykogen in den Muskelfasern vermehrt gespeichert wird. *Nenteboom* hat an Kaninchen experimentell eine Innervationsstörung zu erzeugen versucht, dadurch, daß er Metallplättchen zwischen bestimmte Processus articulares der Brustwirbelsäule eingeführt hat. Er gibt an, daß er auf diesem Wege das Bild einer Glykogenspeicherungskrankheit erzeugen konnte, wobei vor allem die Leber erkrankt und auch eine Azetonurie festzustellen war.

Von klinischer Seite wurde mehrfach schon darauf hingewiesen, daß die Störung des Glykogenstoffwechsels zentral bedingt sein müsse. Ob es möglich ist, rein nur durch morphologische Untersuchungen ein bestimmtes Zentrum zu finden, das für den Glykogenstoffwechsel maßbegend ist, scheint fraglich. Auffallend sind immerhin die in der eigenen Untersuchung feststellbaren Umänderungen der Gehirnzellen und der Gliazellen. Es weist doch darauf hin, daß bei dieser Speicherungskrankheit morphologische Veränderungen im Zentralorgan erhoben werden können. Diese Zellreaktionen lassen sich teilweise vergleichen mit Befunden, wie sie an neuralen Elementen im Gehirn zu erheben sind bei Idiotien und auch bei bestimmten anderen Speicherungskrankheiten. Es ist wohl mit Recht die Forderung aufzustellen, daß in allen Beobachtungen einer Glykogenspeicherungskrankheit das Zentralnervensystem einer eingehenden, histologischen Untersuchung unterzogen wird, auch dann, wenn klinische Symptome einer Gehirnschädigung fehlen.

Zusammenfassung

Ein 9 Monate alter Knabe stirbt ganz unerwartet an einer Herzinsuffizienz bei stark gesteigerter Pulsfrequenz in somnolentem Zustand. Es findet sich autoptisch eine starke Herzhypertrophie mit Glykogeneinlagerung. Es handelt sich dabei um den kardialen Typus der Glykogenspeicherungskrankheit. Die Langerhansschen Inseln im Pankreas waren vermehrt. Eine deutliche

Glykogenspeicherung fand sich im Zentralnervensystem bei gleichzeitiger Umänderung der Glia- und Ganglienzellen und vereinzelten Zelleinschlüssen. Es wird auf die Möglichkeit einer zentral bedingten Störung bei der Glykogenspeicherungskrankheit hingewiesen.

Antopol, W., Boas, E. P., Lewison, W., und *Tuchman, L.:* Amer. Heart J. **20**, 546 (1940). – *Antopol, W., Heilbrunn, J.*, und *Tuchmann, L.:* Amer. J. med. Sci. **188**, 354 (1934). – *Bredt, H.:* Erg. allg. Path. **30**, 77 (1936). – *Faber, V.:* Frankf. Z. Path. **47**, 443 (1935). – *Gardener, E.*, und *Simpson, K.:* Lancet **234**, 659 (1938). – *v. Gierke, E.:* Beitr. path. Anat. **82**, 497 (1929); **99**, 369 (1937). – *Günther, R.:* Virchows Arch. **304**, 87 (1939). – *Hertz, W.*, und *Jeckeln, E.:* Z. Kinderhk. **58**, 247 (1936). – *Humphreys, Kato:* Amer. J. Path. **10**, 455 (1932). – *Kimmelstiel, P.:* Beitr. path. Anat. **91**, 1 (1933). – *Liebegott, G.:* Beitr. path. Anat. **101**, 319 (1938). – *Loeschke, A.:* Dtsch. Z. Verdgs. u. Stoffw.kr. **1**, 204 (1939). – *McMahon, H. E.:* Amer. J. Dis. Children **55**, 93 (1938). – *Nenteboom, J. J.:* Klin. Wschr. **41**, 1437 (1938). – *Pollack:* Arch. exp. Path. **77** (1914). – *Pompe, J. C.:* Ann. d'Anat. path. **10**, 23 (1933). – *Putschar, W.:* Beitr. path. Anat. **90**, 222 (1932). – *Scheidegger, S.*, und *Esser, M.:* Schweiz. med. Wschr. **1937**, 970. – *Siegmund, H.:* Verh. dtsch. path. Ges. 31. Tgg. Stuttgart **1938**, 150. – *Tokuya* und *Takeo:* Ref. Zbl. ges. Neurol. u. Psych. **95**, 472 (1940). – *Vesselkina:* Ref. Zbl. ges. Neurol. u. Psych. **97**, 660 (1940). – *Wenig, K.:* Frankf. Z. Path. **55**, 188 (1941). – *Wolff, K.:* Beitr. path. Anat. **97**, 289 (1936).